

Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 01. VII. 1967 (WP 12 p / 125 709)

Priorität: —

Ausgabetag: 20. IV. 1968

Kl.: 12 p, 10/10

IPK.: C 07 d

DK.:

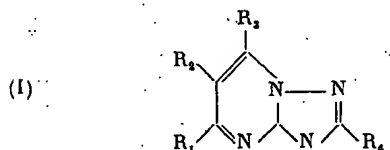
Erfinder zugleich Inhaber:

Dr. Ernst Tenor, Dessau

Dr. Heinz Füller, Rodleben/über Dessau

Verfahren zur Herstellung von in 5- und 7-Stellung durch basische Gruppen substituierten s-Triazolo(1,5-a)-pyrimidinen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von in 5- und 7-Stellung durch basische Gruppen substituierten s-Triazolo(1,5-a)-pyrimidinen der allgemeinen Formel I und ihrer Salze.



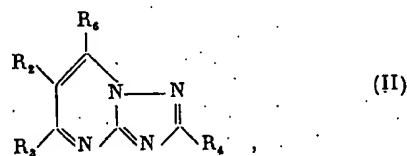
In dieser Formel bedeuten R_2 und R_4 Wasserstoffatome, Alkylreste der Kettenlänge C_1 bis C_4 , Halogenatome oder gegebenenfalls im Kern substituierte Aryl- oder -heterocyclische Reste, wobei R_2 und R_4 nicht notwendigerweise gleich zu sein brauchen. R_1 und R_3 bedeuten freie oder durch gleiche oder verschiedene Reste substituierte Aminogruppen, wobei diese Reste Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Hydroxyalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Alkoxygruppen, aber auch gegebenenfalls substituierte Hydrazino- oder Guanidinreste bedeuten, ferner können R_1 und R_3 basisch substituierte Alkoxygruppen mit einer normalen oder verzweigten Kette von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen sein, in welchen der basische Rest die obengenannten Substituenten tragen kann. R_1 und R_3 brauchen ebenfalls nicht notwendigerweise gleich zu sein.

Von den Verbindungen, die der allgemeinen Formel I entsprechen, ist bisher nur das 5,7-Diamino-s-triazolo-

(1,5-a)-pyrimidin bekannt ($R_1 = R_3 = NH_2$) [Y. Maki-
sumi, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo) 9, 802 (1961)].

Es wurde überraschend gefunden, daß diesen neuen Verbindungen im Tierversuch günstige und bekannten
5 Verbindungen überlegene coronargefäßenweiternde Wirkungen zukommen. Die Untersuchungen wurden am isolierten Säugetierherzen nach der Methode nach Langendorff [Pflügers Archiv 61, 219 (1895) in der Modifikation nach Ryser und Willbrandt (Arch. int. pharmacodyn.) XCVI 131 (1953)] durchgeführt. Es zeigte sich dabei, daß u. a. die Verbindungen 5-(β -Hydroxyäthylamino)-7-diäthylamino-s-triazolo(1,5-a)-pyrimidin und das 5-Furfurylamino-7-benzylamino-s-triazolo(1,5-a)-pyrimidin die 10- bis 20fache coronargefäßenweiternde Wirkung im Verhältnis zu Euphyllin oder Theocor zeigen.

Die neuen Verbindungen werden erfindungsgemäß erhalten, wenn Triazolo(1,5-a)-pyrimidine der allgemeinen Formel II



worin entweder beide Reste R_5 und R_6 Halogenatome oder einer der Reste R_5 und R_6 eine freie oder alkylierte Mercaptogruppe oder eine Alkoxygruppe, der andere

Rest ein Halogenatom darstellt, R_2 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R_3H oder $R_3(CH_2)_nONa$ umgesetzt und dann das erhaltene, in 7-Stellung durch R_3 substituierte s-Triazolo(1,5-a)pyrimidin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R_1H oder $R_1(CH_2)_nONa$, in der R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, reagieren läßt. In den bei dieser Verfahrensweise als Ausgangsverbindungen benutzten Halogenverbindungen kommt als Halogenatom vorzugsweise Chlor vor. Die Umsetzung wird in an sich bekannter Weise vorgenommen. Geht man von einem substituierten 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin aus, so wird unter milden Reaktionsbedingungen, z. B. bei Raumtemperatur, zuerst das Chloratom in der 7-Stellung ausgetauscht, worauf unter schärferen Reaktionsbedingungen, z. B. Siedetemperatur des Lösungsmittels oder unter Druck das Halogenatom in der 5-Stellung durch eine gegebenenfalls substituierte Amino- oder basisch substituierte Alkoxygruppe ersetzt wird. Bei sofortiger Anwendung schärferer Reaktionsbedingungen werden die Halogenatome in 5- und 7-Stellung in einem Arbeitsgang ausgetauscht. Als Lösungsmittel werden vorwiegend Wasser, Wasser-Alkohol-Gemische, Alkanole, gegebenenfalls Toluol, Dioxan oder Chloroform verwendet. Zum Binden der bei der Reaktion gegebenenfalls freiwerdenden Halogenwasserstoffsäure werden die im Überschuß eingesetzten Amine, Triäthylamin oder Alkalikarbonate verwendet. Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgt in üblicher Weise, indem die Endprodukte von den gebildeten Halogenverbindungen abgetrennt und durch Umkristallisation, Destillation, Sublimation oder Extraktion gereinigt werden.

Werden als Ausgangsverbindungen 5-Halogen-7-alkoxy-(alkylmercapto)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine eingesetzt, so werden diese Verbindungen vorzugsweise bei Siedetemperatur des Lösungsmittels z. B. Äthanol, Dioxan mit den im Überschuß eingesetzten Aminen der Formel R_3NH umgesetzt. Dabei spalten sich Alkylmercaptan oder Alkohole ab. In der Lösung hinterbleibt das Endprodukt, das, wie oben angegeben, gereinigt wird. Die basisch substituierten Alkoxyverbindungen werden durch Reaktion der Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R_1 und R_3 Halogenatome bedeuten, mit den Natriumverbindungen der Aminalkohole dargestellt. Die erhaltenen Verbindungen werden, wie oben beschrieben, gereinigt.

Die als Ausgangsprodukte benötigten substituierten 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine werden in üblicher Weise durch Umsetzung der 5,7-Dihydroxyverbindungen mit Phosphoroxychlorid gegebenenfalls in Gegenwart von Dimethylformamid oder N,N-Dimethylanilin dargestellt. Die 5-Halogen-7-alkoxy-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine gewinnt man aus den 5,7-Dichlor-Verbindungen durch Umsetzung mit Natriumalkoholat bei niederen Temperaturen, die 5-Halogen-7-alkylmercapto-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine durch Reaktion der 5,7-Dichlor-Verbindungen mit Hydrogensulfiden und anschließende Alkylierung. Die benötigten substituierten 5,7-Dihydroxy-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine werden, soweit sie nicht bekannt sind, in üblicher Weise durch Kondensation eines gegebenenfalls substituierten 5-Amino-1,2,4-triazolos mit einem gegebenenfalls substituierten Malonester gewonnen.

Die erhaltenen Verbindungen können durch Behandlung mit Säuren in ihre Salze überführt werden. Das erfin-

nungsgemäße Verfahren wird an folgenden Beispielen erläutert:

Beispiel 1:

9,4 g 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 100 cm³ Wasser langsam mit 7,5 g Diäthylamin versetzt. Der Ansatz wird 2 Std. bei Raumtemperatur, dann 2 Std. bei 70 bis 80°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt und angesäuert. Filtrieren, alkalisch machen und mit Chloroform extrahieren. Den Extrakt trocknen, einengen, mit Benzin extrahieren. Man erhält 10 g farblose Kristalle des 5-Chlor-7-diäthylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidins vom Schmp. 111 bis 112°C.

Beispiel 2:

5,7 g des 5-Chlor-7-diäthylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidins werden in 50 cm³ n-Butanol gelöst, 6 g Benzylamin zugegeben und 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt Hydrochlorid aus. Das Filtrat wird unter Vakuum eingeengt und in Wasser aufgenommen. Die anfangs zähe Masse kristallisiert durch. Die Ausbeute beträgt 6 g. Aus Essigester umkristallisiert, schmilzt das erhaltene 5-Benzylamino-7-diäthylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin bei 146 bis 147°C.

Beispiel 3:

Zur Lösung von 2,4 g 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin in 100 cm³ Äthanol gibt man bei Raumtemperatur 10,7 g Benzylamin, rührt nach der Zugabe noch 2 Std. bei dieser Temperatur und erhitzt den Ansatz 2 Std. zum Sieden. Dann wird unter Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute beträgt 12 g. Das 5-Chlor-7-benzylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin schmilzt nach Umkristallisation aus Äthanol bei 178 bis 179°C.

Beispiel 4:

Zur Mischung von 30 cm³ Butanol und 20 cm³ Diäthylamin werden 6,5 g 5-Chlor-7-benzylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 Std. unter Rückfluß gehalten. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Vertreiben des Chloroforms hinterbleibt ein langsam kristallisierender Rückstand. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man 6-3 g des 5-Diäthylamino-7-benzylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidins vom Schmp. 125 bis 126°C.

Beispiel 5:

6,2 g 5-Chlor-7-furfurylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden mit 5,3 g Diäthanolamin und 50 cm³ Butanol 5 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Butanol wird unter Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Säure in Wasser gelöst, filtriert, das Filtrat mit Sodälösung auf pH 5 eingestellt und der sich bildende, kristalline Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 6,2 g 5-[Bis(β-hydroxyäthyl)-amino]-furfurylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, Schmp. 107°C.

Beispiel 6:

Zu 9,4 g 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, gelöst in 150 cm³ Äthanol läßt man langsam bei Raumtemperatur 12,1 g β-Phenyläthylamin zutropfen. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird 2 Std. unter Rückfluß

5

erhitzt. Äthanol wird unter Vakuum abdestilliert, mit Wasser versetzt, das Kristallisat abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 14 g an 5-Chlor-7-(β -phenyläthylamino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmp. 145 bis 146 °C.

Beispiel 7:

4,7 g 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin; 25 cm³ abs. Äthanol und 10 g Diäthylamin werden 8 Std. im Bombenrohr auf 100 °C erhitzt. Es wird das Äthanol abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach dem Alkalisieren wird mit Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Ausbeute: 4 g Kp_{0,2} 165 bis 170 °C.

Beispiel 8:

Zur Suspension von 3,8 g 5,7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin in Wasser/Isopropanol gibt man 8,5 g Piperidin und führt 3 Std. bei Raumtemperatur, anschließend 3 Std. bei Siedetemperatur. Einengen unter Vakuum, den Rückstand aus Wasser/Äthanol umkristallisieren. Dabei erhält man 3,5 g des 5,7-Bis-(piperidino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin-monohydrats vom Schmp. 79 °C.

Beispiel 9:

3,6 g 2-Äthyl-5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, 5 g Diäthylamin und 20 cm³ Äthanol erhitzt man 15 Min. unter Rückfluß. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibende Kristallisat wird mit Benzin extrahiert. Dabei fallen 3,5 g an 2-Äthyl-5-chlor-7-diäthylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmp. 79 bis 80 °C an.

Beispiel 10:

2,2 g 2-Äthyl-5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, 20 cm³ n-Butanol und 7,5 g Piperidin erhitzt man 3 Std. zum Sieden. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Benzin extrahiert. Die Ausbeute beträgt 2 g 2-Äthyl-5,7-bis-(piperidino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmp. 69 °C.

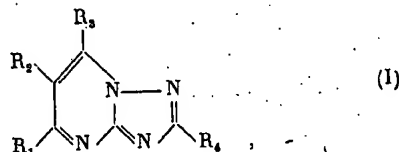
Beispiel 11:

Zu 4,9 g des 2,6-Di-(äthyl-5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidins werden 15 g Piperidin zugegeben und 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Den nach dem Abdampfen des überschüssigen Piperidins hinterbleibenden Rückstand extrahiert man mit Benzin und erhält eine Ausbeute von 4 g des 2,6-Di-(äthyl)-5,7-bis-(piperidino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidins. Der Schmp. des Hydrochlorids dieser Verbindung liegt bei 165 °C.

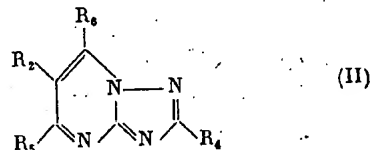
6

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von in 5- und 7-Stellung durch basische Gruppen substituierten s-Triazolo(1,5-a)pyrimidinen der allgemeinen Formel I und ihrer Salze



worin R₂ und R₄ Wasserstoffatome, Alkylreste der Kettenlänge C₁ bis C₆, Halogenatome, oder gegebenenfalls im Kern substituierte Aryl-, Aryl- oder heterocyclische Reste, wobei R₂ und R₄ nicht notwendigerweise gleich zu sein brauchen; R₁ und R₃ freie oder durch gleiche oder verschiedene Reste substituierte Aminogruppen, wobei diese Reste Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Hydroxyalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Alkoxygruppen, aber auch gegebenenfalls substituierte oder Heteroatome enthaltende Aryl- oder Arokygruppen, ferner gegebenenfalls substituierte Hydrazin-Guanidino- oder basisch substituierte Alkoxyreste mit einer normalen oder verzweigten Alkylkette von 2 bis 4 C-Atomen, in welcher der basische Rest die obengenannten Substituenten tragen kann, R₁ und R₃ nicht gleich zu sein brauchen, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß a) Triazolo(1,5-a)pyrimidine der allgemeinen Formel II in der R₅ und R₆ für Halogenatome, Mercapto-, Alkylmercapto- oder Alkoxygruppen stehen, R₂ und R₄ die



oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Aminen der allgemeinen Formel R₃H oder R₁H oder Alkoholen der allgemeinen Formel R₃(CH₂)_nONa oder R₁(CH₂)_nONa in der n Werte von 2, 3 und 4 annehmen kann und R₃ oder R₄ die oben angegebenen Bedeutungen haben, bei An- oder Abwesenheit von Lösungsmitteln und in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, wie Aminen oder Alkalikarbonaten, umgesetzt werden oder b), die Reaktionen der Verbindungen der allgemeinen Formel II in der R₅ und R₆ für ein Halogenatom stehen, vorzugsweise in Wasser oder Wasser-Alkohol-Gemischen, durchgeführt werden, und daß die erhaltenen Basen durch Säuren in ihre Salze übergeführt werden.